

## PATENT ABSTRACTS OF JAPAN

3

(11)Publication number : 2001-010926

(43)Date of publication of application : 16.01.2001

(51)Int.Cl.

A61K 7/00  
A61K 7/42  
// A61K 31/13

(21)Application number : 11-181938

(71)Applicant : KAO CORP

(22)Date of filing : 28.06.1999

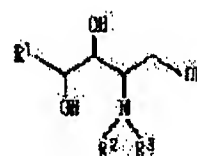
(72)Inventor : OUCHI ATSUSHI  
FUJIMORI TAKETOSHI  
OHASHI YUKIHIRO

## (54) BLEACHING AGENT

## (57)Abstract:

PROBLEM TO BE SOLVED: To obtain a bleaching agent excellent in prophylactic and improving effects on pigmentation of skin and capable of carrying out the prophylaxis and treatment of dermal stains and ephelides due to sunburn, etc., by including a specific phytosphingosine derivative or its salt as an active ingredient.

SOLUTION: This bleaching agent is obtained by including a phytosphingosine derivative represented by the formula (R1 is a 6-26C hydrocarbon, R2 and R3 are each H or a 1-4C hydrocarbon) or its salt as an active ingredient in an amount of preferably 0.001-30 wt.% based on the total composition. The compound represented by the formula is obtained by, e.g. extracting a phospholipid, a sphingoglycolipid, etc., containing the compound from a suitable tissue (e.g. a bovine brain) or a cultured product (e.g. a yeast) and hydrolyzing the resultant extract. The phytosphingosine derivative has effects on the disappearance of the UV-B pigment unevenness (melanin suppressing effects) and bleaching effects are thereby exhibited by formulation thereof in medicines or cosmetics, etc. The existing bleaching agent (e.g. arbutin or kojic acid) is used together therewith to thereby exhibit better bleaching effects.



(19) 日本国特許庁 (J P)

## (12) 公開特許公報 (A)

(11) 特許出願公開番号

特開2001-10926

(P2001-10926A)

(43) 公開日 平成13年1月16日 (2001.1.16)

(51) Int.Cl.<sup>7</sup>

識別記号

F I

テ-マコード\* (参考)

A 6 1 K 7/00

A 6 1 K 7/00

X 4 C 0 8 3

C 4 C 2 0 6

7/42

7/42

// A 6 1 K 31/13

31/13

審査請求 未請求 請求項の数 2 O L (全 6 頁)

(21) 出願番号

特願平11-181938

(22) 出願日

平成11年6月28日 (1999.6.28)

(71) 出願人 000000918

花王株式会社

東京都中央区日本橋茅場町1丁目14番10号

(72) 発明者 大内 敦

栃木県芳賀郡市貝町赤羽2606 花王株式会社  
社研究所内

(72) 発明者 藤森 健敏

栃木県芳賀郡市貝町赤羽2606 花王株式会  
社研究所内

(74) 代理人 100068700

弁理士 有賀 三幸 (外4名)

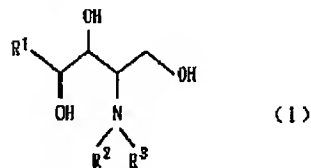
最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 美白剤

(57) 【要約】

【解決手段】 下記一般式 (1)

【化1】



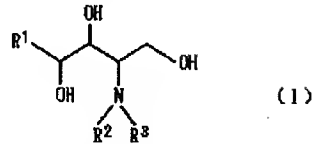
〔式中、 $\text{R}^1$  は炭素数6～26の炭化水素基を示し、 $\text{R}^2$  及び $\text{R}^3$  は同一又は異なっていてもよく水素原子又は炭素数1～4の炭化水素基を示す。〕で表されるフィトスフィンゴシン誘導体又はその塩を有効成分とする美白剤。

【効果】 本発明のフィトスフィンゴシン誘導体 (1) 又はその塩は、単独又は他の美白剤との併用により、極めて優れた皮膚の美白効果と日焼け等によるしみ及びそばかすの予防並びに治療効果を有する。

【特許請求の範囲】

【請求項1】 下記一般式(1)

【化1】



【式中、R<sup>1</sup> は炭素数6～26の炭化水素基を示し、R<sup>2</sup> 及びR<sup>3</sup> は同一又は異なってもよく水素原子又は炭素数1～4の炭化水素基を示す。】で表されるフィトスフィンゴシン誘導体又はその塩を有効成分とする美白剤。

【請求項2】 請求項1記載のフィトスフィンゴシン誘導体又はその塩と他の美白剤を含有する美白化粧料。

【発明の詳細な説明】

【0001】

【発明の属する技術分野】本発明は美白剤、さらに詳しくは皮膚の色素沈着予防・改善効果に優れ、日焼け等によるしみ及びそばかすを予防及び治療することができる美白剤に関する。

【0002】

【従来の技術及び発明が解決しようとする課題】皮膚のしみ及びそばかすは、主に日光からの紫外線暴露による刺激やホルモンの異常又は遺伝的要素等が原因となって色素細胞(メラノサイト)が活性化された結果、色素細胞で合成されたメラニン色素が皮膚内に異常沈着して発生するものと考えられている。また、表皮角化細胞(ケラチノサイト)の加齢に伴う角化遅延も、表皮内のメラニン顆粒密度の増加、すなわち臨床的に色素沈着が増加する症状を発現させるものと考えられている。

【0003】従来、このようなしみ及びそばかすに対する予防又は治療の方法として、L-アスコルビン酸及びその誘導体、ハイドロキノン誘導体、コウジ酸及びその誘導体、胎盤抽出物等のメラニン抑制剤、イソフラボン誘導体(特開昭58-225004号公報)、p-ヒドロキシ桂皮酸誘導体(特開昭59-196813号公報)等が用いられているが、これらの物質は安定性や安全性に問題がある場合があり、単独で使用了場合にはメラニン生成抑制効果が弱く、化粧品等に配合した場合に十分な美白効果を発現できないものが多かった。

【0004】従って、本発明は、優れた色素沈着予防・改善効果を有する美白剤を提供することを目的とする。

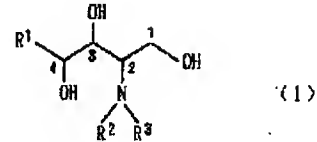
【0005】

【課題を解決するための手段】本発明者らはメラニン生成機構の研究を通して色素沈着を減少又は消失させる物質を得べく検討した結果、後記一般式(1)で表されるフィトスフィンゴシン誘導体又はその塩が紫外線暴露による表皮メラニン代謝系に作用することにより、色素沈着の予防・改善効果を示すことを見出した。

【0006】すなわち、本発明は、下記一般式(1)

【0007】

【化2】



【0008】【式中、R<sup>1</sup> は炭素数6～26の炭化水素基を示し、R<sup>2</sup> 及びR<sup>3</sup> は同一又は異なってもよく水素原子又は炭素数1～4の炭化水素基を示す。】で表されるフィトスフィンゴシン誘導体(1)又はその塩を有効成分とする美白剤を提供するものである。

【0009】また本発明は、当該スフィンゴシン誘導体(1)又はその塩と他の美白剤を含有する美白化粧料を提供するものである。

【0010】本発明に使用されるフィトスフィンゴシン誘導体(1)は、プロテインキナーゼC阻害活性(Biochemistry, 28(8), 3138(1989))等が知られているが、その美白作用については全く知られていない。

【0011】

【発明の実施の形態】一般式(1)で表されるフィトスフィンゴシン誘導体のうち、R<sup>1</sup> で示される炭素数6～26の炭化水素基としては直鎖又は分岐鎖及び飽和又は不飽和のいずれでもよく、例えばオクチル、デシル、ドデシル、テトラデシル、ペンタデシル、ヘキサデシル、オクタデシル等の直鎖又は分岐鎖のアルキル基が好ましく、特にテトラデシルが好ましい。また、R<sup>2</sup>、R<sup>3</sup> としては、水素原子及びメチル、エチル等の炭素数1～4のアルキル基が好ましく、特にR<sup>2</sup> 及びR<sup>3</sup> が共に水素原子である場合が好ましい。

【0012】本発明に使用されるフィトスフィンゴシン誘導体(1)には、立体異性体が存在し、何れの立体異性体も本発明に包含されるものであるが、特に天然型の2S、3S、4Rの立体をもつ誘導体が好ましい。また、本発明の美白剤においてはこれら立体異性体の混合物を用いることもできる。

【0013】本発明のフィトスフィンゴシン誘導体(1)は、常法により塩酸、硫酸、リン酸等の無機酸、又はコハク酸、フマル酸、ヘキサデカン酸、オクタデカン酸、乳酸、グリコール酸、クエン酸、酒石酸、リンゴ酸等の有機酸と酸付加塩を形成することができる。

【0014】本発明に使用されるフィトスフィンゴシン誘導体(1)のうち、天然に存在するもの(R<sup>2</sup> 及びR<sup>3</sup> が共に水素原子)は、それらが含まれるリン脂質、スフィンゴ糖脂質等を適当な組織(例えば牛脳)、又は培養物(例えば酵母)から抽出し、加水分解することにより得られ、また、ジャーナル・オブ・ジ・アメリカン・ケミカル・ソサイアティ(J. Am. Chem. So

c.) 95巻, 4098頁(1973年)、ジャーナル・オブ・リポド・リサーチ(J. Lipid Res.) 19巻, 250頁(1978年)、テトラヘドロン・レターズ(Tetrahedron Lett.) 29巻, 239頁(1988年)、テトラヘドロン(Tetrahedron) 42巻, 5961頁(1986年)等に記載の方法により合成できる。また、 $R^2$ 及び/又は $R^1$ が炭化水素基であるフィトスフィンゴシン誘導体(1)は、天然型のフィトスフィンゴシン誘導体を常法によりN-アルキル化することにより得ることができる(バイオケミストリー(Biochemistry) 7巻, 2192頁(1968年)等)。

【0015】かくして得られる本発明のフィトスフィンゴシン誘導体は、実施例に示されるようにUV-B色素斑に対する消退効果(メラニン抑制効果)を有することにより、単独で医薬又は化粧料等に配合されて美白効果を発揮する。また、本発明のフィトスフィンゴシン誘導体は、既存の美白剤を併用することにより更に優れたメラニン抑制効果を発揮する。ここで、既存の美白剤としては、美白作用を有するものであれば特に制限されず、例えばL-アスコルビン酸、L-アスコルビン酸リン酸エステル、L-アスコルビン酸硫酸エステル、L-アスコルビン酸脂肪酸エステル、及びこれらの塩、その他アスコルビン酸誘導体(特開平1-42414号)、コウジ酸、コウジ酸誘導体(特開平4-198115号)、アルブチン等のハイドロキノン誘導体(特開昭60-56912号、特開昭61-159943号)、アミン誘導体又はその塩(特開平6-271450号)、エラグ酸(西日本皮膚科, 57(1), 136, 1995)、ルシノール(4-ブチルレゾルシノール)等のレゾルシ

ン誘導体(特開平2-49715)、カミツレ、茶、葛根、丁子、甘草、枇杷、橙皮、高麗人参、芍薬、山査子、麦門冬、生姜、松笠、桑白皮、厚朴、インゲンコウ、阿仙薬、黄ゴン、アロエ、アルテア、シモツケ、オランダガラシ、キナ、コンフリー、ローズマリー及びローアの抽出物から選ばれる1種又は2種以上の植物抽出物、プラセンタエキス等の動植物の抽出物、パンテニン-S-スルホン酸及びその塩(特開昭59-36606号)等が挙げられ、特にハイドロキノン誘導体、コウジ酸及びその誘導体、プラセンタエキスとフィトスフィンゴシン誘導体又はその塩を1種又は2種以上配合することが好ましい。

【0016】また、本発明の美白剤には、本発明の効果を損わない範囲において、上記必須成分以外に、通常化粧料、医薬部外品、医薬品等に用いられる各種任意成分を適宜配合することができる。かかる任意成分としては、例えば精製水、エタノール、油性成分、保湿剤、増粘剤、防腐剤、乳化剤、薬効成分、粉体、紫外線吸収剤、色素、香料、乳化安定剤、pH調整剤等を挙げること

ができる。

【0017】本発明のフィトスフィンゴシン誘導体の配合対象は、一般の皮膚化粧料に限定されるものではなく、医薬部外品、外用医薬品等を包含するものであり、それぞれ常法に従って製造することができる。その剤型は、目的に応じて任意に選択することができ、クリーム状、軟膏状、乳液状、ローション状、溶液状、ゲル状、パック状、スティック状等とすることができる。

【0018】本発明のフィトスフィンゴシン誘導体の美白剤又は美白化粧料への配合量は、特に限定されないが、全組成中に0.001~30重量%、特に0.1~5重量%とするのが好ましい。

【0019】

【実施例】実施例1 褐色モルモット背部のUV-B色素斑に対する消退効果

【試験方法】褐色モルモット20匹の背部毛をバリカンとシェーバーにて丁寧に剃毛したのち、UV-B領域の紫外線を最小紅斑量(MED)の3倍量で1日1回3日間にわけて照射し、3週間かけて色素沈着部を形成し、1日2回、1カ月間被験部位に表2に示す評価試料を連続塗布することによる色素斑消退量を調べた。評価は色差計(村色彩製、CMS-1200)を用いて測定を行い、得られたマンセル値より $L^*$ 値を算出し、試料塗布部位の $\Delta L^*$ (経時変化)から試料未塗布(溶媒のみ)部位の $\Delta L^*$ (経時変化)を差し引いた値( $\Delta \Delta L^*$ )により行った。尚、 $\Delta \Delta L^*$ は以下の式にて表記される。

$$\Delta \Delta L^* = (L^*_{11} - L^*_{10}) - (L^*_{21} - L^*_{20})$$

$L^*_{10}$ : 塗布前の試料塗布被験部位

$L^*_{20}$ : 塗布前の試料未塗布被験部位

$L^*_{11}$ : 連続塗布1カ月後の試料塗布被験部位

$L^*_{21}$ : 連続塗布1カ月後の試料未塗布被験部位

また、評価は被験動物20匹の $\Delta \Delta L^*$ 値の平均値より、表1に従った評価点で示した。結果を表2に併せて示す。

【0020】

【表1】

評価点	判定基準
	1カ月後の色素斑の改善度
5	$2.0 \leq \Delta \Delta L^*$
4	$1.0 \leq \Delta \Delta L^* < 2.0$
3	$0.5 \leq \Delta \Delta L^* < 1.0$
2	$0 \leq \Delta \Delta L^* < 0.5$
1	$\Delta \Delta L^* < 0$

【0021】

【表2】

フィトスフィンゴシン誘導体(1)				フィトスフィンゴシン誘導体配合量(%)	美白剤	美白剤配合量(%)	評点
化合物番号	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>				
化合物1	C <sub>10</sub> H <sub>21</sub> -	H-	H-	0.1	-	-	2.55
化合物2	C <sub>14</sub> H <sub>29</sub> -	H-	H-	0.1	-	-	3.25
化合物3	C <sub>16</sub> H <sub>33</sub> -	H-	H-	0.1	-	-	2.85
化合物4	C <sub>18</sub> H <sub>35</sub> -	H-	H-	0.1	-	-	2.35
化合物5	C <sub>14</sub> H <sub>29</sub> -	CH <sub>3</sub> -	CH <sub>3</sub> -	0.1	-	-	2.85
化合物6	C <sub>14</sub> H <sub>29</sub> -	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> -	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> -	0.1	-	-	2.87
化合物2	C <sub>14</sub> H <sub>29</sub> -	H-	H-	0.1	コウジ酸	3.0	5.00
化合物2	C <sub>14</sub> H <sub>29</sub> -	H-	H-	0.1	アルブチン	3.0	5.00
化合物2	C <sub>14</sub> H <sub>29</sub> -	H-	H-	0.1	ブラセンタエキス	3.0	5.00
-					コウジ酸	3.0	2.45
-					アルブチン	3.0	2.60
-					ブラセンタエキス	3.0	2.11
-					-	-	1.25

【0022】〔結果〕本発明のフィトスフィンゴシン誘導体(化合物1~6)を塗布することにより、明らかな色素斑の退色が認められ、メラニン生成を抑制することが示された。

\*【0023】実施例2~8 クリームの製造

【0024】

20 【表3】

\*

	実 施 例							
	2	3	4	5	6	7	8	
(1) ステアリン酸デカグリセリル	1.8	1.8	1.8	1.8	1.8	1.8	1.8	
(2) ポリオキシエチレンセチルエーテル	1.2	1.2	1.2	1.2	1.2	1.2	1.2	
(3) スクワラン	12.0	12.0	12.0	12.0	12.0	12.0	12.0	
(4) セタノール	6.0	6.0	6.0	6.0	6.0	6.0	6.0	
(5) パルミチン酸セチル	3.0	3.0	3.0	3.0	3.0	3.0	3.0	
(6) 1, 3-ブチレングリコール	6.0	6.0	6.0	6.0	6.0	6.0	6.0	
(7) 化合物2	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1	
(8) L-アスコルビン酸リン酸エステル	1.0	—	—	—	—	—	—	
(9) コウジ酸	—	3.0	—	—	—	—	—	
(10) エラグ酸	—	—	3.0	—	—	—	—	
(11) アルブチン	—	—	—	3.0	—	—	—	
(12) 4-ブチルレゾルシノール	—	—	—	—	1.0	—	—	
(13) カミツレエキス	—	—	—	—	—	1.0	—	
(14) ブラセンタエキス	—	—	—	—	—	—	3.0	
(15) グリセリン	3.0	3.0	3.0	3.0	3.0	3.0	3.0	
(16) 精製水	残量	残量	残量	残量	残量	残量	残量	
(17) 防腐剤	適量	適量	適量	適量	適量	適量	適量	
(18) 香料	適量	適量	適量	適量	適量	適量	適量	

【0025】(製法)油相成分(1)~(7)を80℃ 40※製した。

で加熱混合し、攪拌下で80℃に加熱した水相成分

【0026】実施例9 乳液の製造

(8)~(17)を加えて乳化した後、(18)を加

【表4】

え、次いで攪拌しながら室温まで冷却してクリームを調※

(重量%)

(1) ステアリン酸ポリオキシエチレンソルビタン	1.0
(2) オレイン酸グリセリン	1.0
(3) モノステアリン酸グリセリン	0.5
(4) スクワラン	6.0
(5) トリオクタン酸グリセリル	2.0
(6) オクタン酸セチル	2.0

7

8

- (7) ステアリルアルコール
- (8) 化合物3
- (9) 1, 3-ブチレングリコール
- (10) グリセリン
- (11) 精製水
- (12) 防腐剤
- (13) 香料

2. 0  
0. 1  
5. 0  
3. 0  
残量  
適量  
微量

【0027】(製法) 油相成分(1)～(8)を80℃ \*た。

で加熱混合し、攪拌下で80℃に加熱した水相成分

【0028】実施例10 ローションの製造

(9)～(12)を加えて乳化した後、(13)を加

10 【表5】

え、次いで攪拌しながら室温まで冷却して乳液を調製し\*

(重量%)

- (1) 1, 3-ブチレングリコール 8. 0
- (2) グリセリン 4. 0
- (3) ヒアルロン酸ナトリウム 0. 1
- (4) エタノール 3. 0
- (5) ポリオキシエチレンポリオキシプロピレンデシル  
テトラデシルエーテル 0. 3
- (6) 化合物2 0. 05
- (7) プラセンタエキス 3. 0
- (8) 精製水 残量
- (9) 防腐剤 適量
- (10) 香料 微量

【0029】(製法) (1)～(3)の成分を攪拌分散させた後、これに精製水60%を加えてAとする。一方(4), (5), (6), (7), (9), (10)の成分を攪拌溶解した後、これに残量の精製水を加えBと※

※する。Aを攪拌しながらBを加え、攪拌してローションを調製した。

【0030】実施例11 エッセンス(美容液)の製造【表6】

(重量%)

- (1) 1, 3-ブチレングリコール 8. 0
- (2) グリセリン 4. 0
- (3) キサンタンガム 0. 3
- (4) コンドロイチン硫酸ナトリウム 0. 1
- (5) ヒアルロン酸ナトリウム 0. 05
- (6) エタノール 3. 0
- (7) ポリオキシエチレンポリオキシプロピレンデシル  
テトラデシルエーテル 0. 3
- (8) 化合物2 0. 05
- (9) 精製水 残量
- (10) 防腐剤 適量
- (11) 香料 微量

【0031】(製法) (1)～(5)の成分を攪拌分散させた後、これに精製水65%を加えてAとする。一方(6), (7), (8), (10), (11)の成分を攪拌溶解した後、これに残量の精製水を加えBとする。Aを攪拌しながらBを加え、攪拌してエッセンス(美容液)を調製した。実施例2～11で得られた美白化粧品は、何れも実施例1で得られたのと同様の美白効果試験

においてその効果が認められた。

【0032】

【発明の効果】本発明のフィトスフィンゴシン誘導体(1)又はその塩は、単独又は他の美白剤との併用により、極めて優れたメラニン抑制効果を示し、皮膚の美白又は日焼け等によるしみ及びそばかすの予防並びに治療を目的とした医薬又は化粧品に配合することができる。

フロントページの続き

(72)発明者 大橋 幸浩  
栃木県芳賀郡市貝町赤羽2606 花王株式会  
社研究所内

F ターム(参考) 4C083 AA112 AC022 AC072 AC102  
AC122 AC182 AC312 AC352  
AC422 AC442 AC541 AC542  
AC842 AD332 AD342 AD352  
AD392 AD642 CC03 CC04  
CC05 DD23 DD27 DD31 EE13  
EE16 FFO5  
4C206 AA01 AA02 FA03 MA01 MA02  
MA04 MA37 MA42 MA48 MA83  
ZA89